

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON 1

U. E. R. DE MÉDECINE GRANGE-BLANCHE

Année 1977 - N° 469

SYNDROME DE DÉTRESSE RESPIRATOIRE AIGUE DE L'ADULTE, RÉGRÉSSIF,
A TYPE DE PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE DIFFUSE D'ÉTIOLOGIE INDÉTERMINÉE,
A PROPOS D'UNE OBSERVATION

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 24 Octobre 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

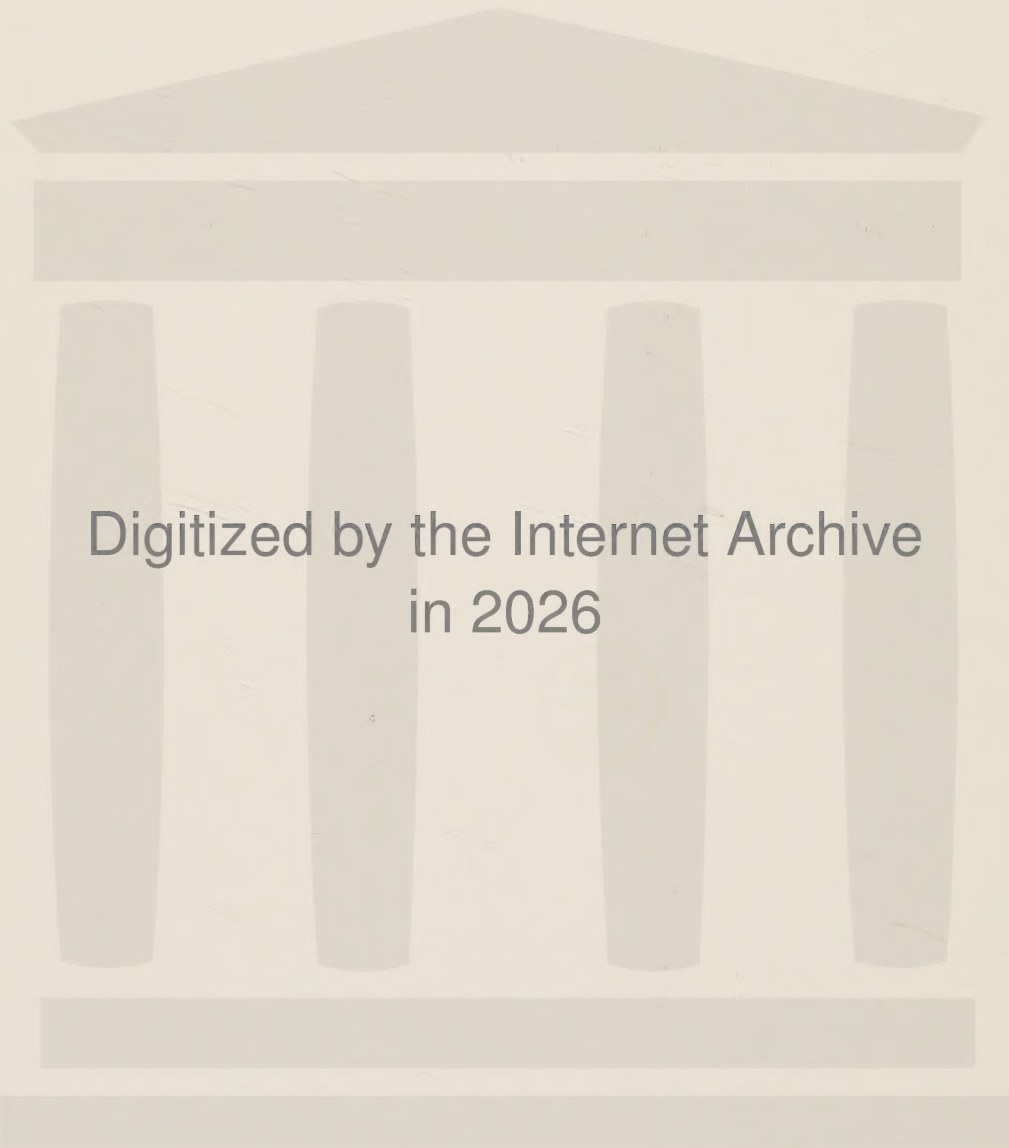
par

BERTHELON Michel

né le 5 juillet 1953

à Tulle (Corrèze)

Élève de l'École du Service de Santé des Armées



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553606_0031

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD — LYON I

U.E.R. DE MEDECINE GRANGE-BLANCHE

Année 1977 - N

SYNDROME DE DÉTRESSE RESPIRATOIRE AIGUE DE L'ADULTE, RÉGRÉSSIF,
A TYPE DE PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE DIFFUSE D'ÉTIOLOGIE INDÉTERMINÉE,
A PROPOS D'UNE OBSERVATION



Thèse

présentée

à l'Université Claude-Bernard — Lyon I

et soutenue publiquement le 24 octobre 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

BERTHELON Michel

né le 5 juillet 1953

à Tulle (Corrèze)

Élève de l'École du Service de Santé des Armées

à Tulle (Corrèze)

né le 2 juillet 1923

BERTHELOU Michel

par

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

et soutenu publiquement le 24 octobre 1957

à l'Université Claude-Bernard - Lyon I

présentée

Tulle



A PROPOS D'UNE OBSERVATION

A TYPE DE PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE DIFFUSE D'ETIOLOGIE INDETERMINEE,
SYNDROME DE DETRESSE RESPIRATOIRE AIGUE DE L'ADULTE, REGRESSIF,

Année 1957 - N°

U.E.R. DE MEDICINE GRANDE-BLANCHE

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

U.E.R. MEDECINE GRANGE-BLANCHE

Président de l'Université : Pr. D. GERMAIN

Vice-Président : Pr. E. ELBAZ

Deuxième vice-Président : M. B. ROUSSET

Troisième vice-Président : M. LOPEZ

Secrétaire Général : M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE : GRANGE-BLANCHE : Directeur M. Le Docteur B. SALLE (MCA)
ALEXIS-CARREL : Directeur M. Le Professeur R. MORNEX
SUD-OUEST : Directeur M. Le Professeur J. NORMAND
LYON-NORD : Directeur M. Le Docteur J.P. NEIDHARDT
Directeur Honoraire : M. Le Professeur A. BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur M. Le Docteur J.P. REVILLARD (M.C.A.)

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur M. Le Docteur A. MORGON (M.C.A.)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur M. Le Professeur BIZOLLON

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur M. Le Docteur R. VINCENT

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :
Président du conseil d'U.E.R. M. Le Docteur J.J. COMTET
Directeur : M. A. MILLON

MATHEMATIQUES : Directeur M. Le Professeur E. COMBET

PHYSIQUE : Directeur M. Le Professeur DELMAU

CHIMIE ET BIOCHIMIE : Directeur M. Le Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur M. Le Professeur R. GINET

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur M. Le Professeur J.F. WORBE

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 1 : Directeur M. Le Professeur B. POUYET

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 2 : Directeur M. J. GALLET (Directeur ENSAM)

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur M. Le Professeur GUSAKOW

MECANIQUE : Directeur M. Le Professeur G. COMTE-BELLOT

OBSERVATOIRE : Directeur M. G. MONNET (Astronome Adjoint)

A MES PARENTS

un témoignage digne de l'estime de
sa reconnaissance et de son affection.

COMPOSITION DU JURY :

Président : Monsieur le Professeur GALY .

Monsieur le Professeur MARET .

Monsieur le Professeur BRUNE .

Monsieur le Docteur LOIRE (M.C.A.).

=.=.=.=.=.

A MES PARENTS

en témoignage bien modeste de
ma reconnaissance et de mon affection.

A MA FEMME

avec tout mon amour.

A MON FRERE

A MES GRANDS PARENTS

A MES BEAUX PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

avec toute mon affection.

A EDGARD , JACQUES ET YVES

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GALY

Il a bien voulu nous confier
ce travail et nous faire l'honneur de
présider notre jury.

Tant à la faculté que dans
son service , nous avons pu admirer sans
réserve ses qualités humaines et profes-
sionnelles.

Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de notre dévouement et de
notre gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MARET

Nous le remercions de la
bienveillance qu'il nous témoigne en
acceptant de nous juger

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BRUNE

Nous avons bénéficié de la
valeur de son enseignement et nous sommes
particulièrement honoré de ce qu'il
veuille bien juger notre travail.

Nous lui manifestons ici
notre respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LOIRE

(Maître de conférences agrégé)

Il nous a toujours réservé le
meilleur accueil dans son laboratoire.

Il a accepté d'être notre juge
et nous l'en remercions profondément.

AU MEDECIN GENERAL THALABARD

Commandant l'Ecole du Service
de Santé des Armées de Lyon

AU MEDECIN CHEF DES SERVICES EHRHART

Médecin-chef de l'Hopital
d'Instruction des Armées Desgenettes

AU MEDECIN EN CHEF SAUVAGET

AU MEDECIN EN CHEF BOCQUET

Tous deux ont fait de notre
stage interne un des moments les plus
enrichissants de nos études.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE LYON
ET DE MACON

Monsieur le professeur Hugonnier

Monsieur le professeur Schott

Monsieur le professeur Motin

Monsieur le docteur Arcadio

Monsieur le docteur Boucomont

A MONSIEUR LE DOCTEUR SAUGIER

Nous le remercions pour
l'aide qu'il a apporté à la
réalisation de ce travail.

introduction.

Nous allons rapporter une observation de pneumopathie interstitielle diffuse aïgue de type "Hamman-Rich" ayant régressé sous traitement.

Si les fibroses pulmonaires interstitielles diffuses d'évolution lente ont fait l'objet de nombreuses publications, les cas aïgus comme ceux décrits par ces auteurs sont beaucoup plus rares (21 cas recensés par Poh et collègues, Singapour, dans la littérature en 1972) et bien peu ont bénéficié d'une thérapeutique efficace.

Nous allons donc décrire le cas, étudier les diverses étiologies des pneumopathies interstitielles aïgues, rappeler la description d'Hamman et Rich et relater le traitement.

CHAPITRE I

observation.

(N° M 75 07003 - Hopital Cardiovasculaire et
Pneumologique de Lyon .)

Monsieur P... est un homme de 69 ans, sans antécédent particulier. Il n'a notamment jamais travaillé en atmosphère toxique et passe sa retraite à jardiner et à élever des lapins.

Sa maladie débute au milieu du mois de septembre 1975 par un état fébrile (fièvre en plateau à 38°C avec quelques pics à 39°), avec baisse de l'état général, petit amaigrissement de trois kilogrammes et surtout apparition progressive d'une dyspnée d'abord d'effort puis de repos, sans autre signe clinique. Parallèlement et pendant huit jours, le malade a noté des oedèmes douloureux des deux mains avec décoloration des doigts. Autre élément, Monsieur P... a présenté au début de ce même mois un épisode grippal minime. Un traitement à domicile par le thio-phénicol est sans effet et le malade est alors admis à l'hôpital de Villefranche.

A l'entrée dans cet hôpital, l'examen clinique est pauvre : dyspnée permanente et quelques râles crépitants des bases sont les seuls éléments.

La radiographie pulmonaire montre un aspect pommelé irrégulier des champs, respectant en partie les sommets.

Le bilan biologique fournit les indications suivantes :

- vitesse de sédimentation de 60 mm à la première heure,
- température à 38°C
- l'hémogramme montre une anémie modérée (4 millions d'hématies), avec une polynucléose importante (16700 leucocytes dont 80 % de polynucléaires),
- albuminurie de 1,25 g par 24 heures,
- cuti-réaction à la tuberculine négative.

Une corticothérapie est alors instaurée à raison de 120 mg de méthylprednisolone par jour, associée à une antibiothérapie (5 millions d'unités de pénicilline et 1 g de chloramphénicol quotidiens). La fièvre tombe mais l'état du malade ne cesse d'empirer. Il est alors transféré en milieu spécialisé, dans le service de broncho-pneumologie du Professeur Galy, à l'hôpital cardiovasculaire et pneumologique de Lyon, le 14 Octobre.

A son arrivée dans le service, l'examen montre:

- une polypnée superficielle avec léger tirage respiratoire,
- une cyanose modérée,
- des râles crépitants fins dans les deux champs pulmonaires,
- le reste de l'examen n'apporte rien de plus (pas de signe d'insuffisance cardiaque, pas d'hippocratisme digital).

Le bilan biologique confirme la polynucléose (augmentée à 25 700 leucocytes); l'albuminurie n'est pas retrouvée et l'électrophorèse plasmatique donne les résultats suivants :

- albumine	39 %
- alpha 1	7 %
- alpha 2	20 %
- beta	14 %
- gamma	20 %

La gazométrie (cf. tableaux) objective une grande hypoxie répondant mal à l'oxygène avec hyperventilation et alcalose décompensée :

Sa O₂ = 83 ; Pa O₂ = 42,5 ; Pa CO₂ = 26,4 ; pH = 7,48 .

La radiographie ne s'est pas modifiée (présence d'un bronchogramme aérien, de ganglions axillaires, coeur normal).

La maladie se présentait donc comme une pneumopathie interstitielle avec trouble probable du transfert alvéolo-capillaire, mais il n'y avait aucune orientation étiologique. Parallèlement à la recherche d'une cause éventuelle, il fut décidé de poursuivre la corticothérapie (120 g de Méthylprednisolone par jour), et d'y associer un traitement antituberculeux triple et une oxygénothérapie.

Le 16 Octobre, la survenue de troubles moteurs déficitaires (hémiparésie gauche) conduit à porter la corticothérapie à 160 mg de Méthylprednisolone et 500 mg d'A.C.T.H. retard par jour.

Le diagnostic de métastase cérébrale associée à une lymphangite néoplasique pulmonaire est alors évoqué; mais l'examen du fond de l'oeil et l'électroencéphalogramme sont normaux. Dès le 18 Octobre, on constate la régression de l'hémiparésie qui va alors évoluer favorablement. On envisage alors comme cause possible de ces troubles moteurs un accident vasculaire cérébral rapidement régressif.

Le 23 Octobre, une fibroscopie bronchique est réalisée, au cours de laquelle sont prélevées deux biopsies (éperons des bronches lobaire moyenne et Nelson droite) et une cytoaspiration. L'examen fibroscopique est normal. L'examen histopathologique (Professeur LOIRE , G 14 449) "ne montre pas d'altération notable". La cytoaspiration ne révèle pas de cellules cancéreuses et ne permet pas d'isoler un germe pathogène, comme d'ailleurs l'examen des expectorations.

Sur le plan biologique, la recherche de facteurs rhumatoïdes, d'anticorps antinucléaires et de cellules L.E. est négative.

L'étiologie demeurerait inconnue et de nombreuses possibilités étaient évoquées : intoxication exogène, granulomatoses exogènes, miliaire tuberculeuse, collagénose, syndrome de Goodpasture, infection virale, protéinose alvéolaire, poumon rhumatoïde, alvéolite desquamative, un syndrome d'Hamman-Rich. La biopsie rendait moins probable une lymphangite néoplasique et une infection bactérienne. L'absence de signe de cardiopathie éliminait le poumon cardiaque.

Dès le 30 Octobre, soit vingt-deux jours après le début du traitement corticoïde, l'état clinique du malade est nettement amélioré : diminution des râles crépitants, survenue de la dyspnée seulement à l'effort,

La radiographie montre des images moins denses bien que toujours autant étendues, et la gazométrie une amélioration de la pression artérielle d'oxygène:

Sa O_2 : 92,2 ; Pa O_2 : 57 ; Pa CO_2 : 27,9 .

L'évolution se poursuivant favorablement, on décide le 7 Novembre d'essayer de sevrer progressivement le malade de corticoïdes.

Une épreuve d'effort (40 watts pendant dix minutes) devient possible et montre une désaturation en oxygène, ce qui confirme le trouble de transfert alvéolo-capillaire:

- repos: Sa O₂ : 96 ; Pa O₂ : 77 ; Pa CO₂ : 23,3 .
- effort: Sa O₂ : 93,7 ; Pa O₂ : 67 ; Pa CO₂ : 24 .

Aucune orientation nouvelle n'étant évoquée par les résultats d'examens et la clinique, le 21 Novembre, Monsieur P... subit une biopsie pulmonaire par thoracotomie (Professeur MARET). L'aspect macroscopique est normal. L'examen histopathologique (G 14 705 , Pr GALY, Pr LOIRE.)

"montre des altérations limitées : la plupart des cloisons pariéto-alvéolaires sont conservées, parfois discrètement épaissies, avec augmentation du système réticulinique et, par place seulement, du contingent collagène. Les lumières alvéolaires sont la plupart du temps libres, parfois occupées par quelques pneumocytes granuleux, ou par des éléments macrophagiques; on ne voit qu'une infiltration inflammatoire cellulaire restreinte. Mais en un endroit limité, on constate la présence d'une membrane hyaline en voie de fibrose.

On a l'impression d'un processus interstitiel pariétoalvéolaire à un stade cicatriciel et séquellaire, les cloisons ayant été la plupart du temps respectées. Dans les régions sous-pleurales, on constate la présence de quelques très rares fibromes végétants intra-alvéolaires sous la plèvre discrètement épaissie.

Les colorations du P.A.S., des fibres élastiques, de la réticuline et de Perls n'apportent rien. "

Cette biopsie permettait d'éliminer nombre de suppositions et l'hypothèse d'un syndrome d'Hamman-Rich prenait corps.

Le malade sort de l'hôpital le 1^{er} Décembre, très amélioré sur les plans clinique, radiologique et gaziométrique. Le traitement est alors de 10 mg de prednisone par jour, auxquels s'ajoutent une couverture antibiotique (2 g d'ampicilline par jour).

Mais le 20 Décembre, Monsieur P... doit de nouveau être hospitalisé : réapparition de la dyspnée, de la cyanose, râles crépitants abondants. La corticothérapie intensive est reprise à la dose quotidienne de 80 mg de méthylprednisolone, et, une nouvelle fois, l'état du malade s'améliore.

L'exploration fonctionnelle respiratoire du 5 Janvier, qui est la première à pouvoir être complète, montre un effondrement de la pression artérielle d'oxygène et de la capacité de diffusion de l'oxyde de carbone :

- repos: Sa O₂ : 87,5 ; Pa O₂ : 48,5
 Pa CO₂ : 27,6 ; pH : 7,43
- effort: Sa O₂ : 85,2 ; Pa O₂ : 45
 Pa CO₂ : 22,8 ; pH : 7,48
- DLCO / VA : 1,90 (normale : 4,40)

La spirométrie du 12 Janvier donne les résultats suivants:

- . C.V.: 66,5 % ; V.E.M.S.: 86 %
(C.V. et V.E.M.S. sont en pourcentage de la valeur normale)
- . Coeff. de Tiffeneau : 89 %.

La recherche d'une granulomatose exogène (poumon de fermier, d'éleveur d'oiseaux) s'avère négative, comme la recherche d'une candidose et d'une aspergillose. Les facteurs rhumatoïdes, les anticorps antinucléaires, les cellules L.E. sont toujours absents; mais on constate l'existence d'une "atmosphère auto-immune" :

- anticorps anti-thyroïde:
 - . anti-microsome : titre supérieur à 1/30^e
 - . anti-colloïde : négatif.
- anticorps anti-surrénale : titre supérieur à 1/4.

- anticorps anti-muscle lisse : titre supérieur à $1/30^e$.

Le 4 Février, on pratique une biopsie transbronchique pour une étude en immunofluorescence. La préparation (H 15 178 , Docteur TABIB) est traitée par les anti-sé-rums suivants : gamma A , gamma M , gamma G , antifibrine, beta 1c et betalipoprotéine. L'examen "montre seulement une autofluorescence due aux fibres élastiques pulmonaires et les réactions sont absolument négatives".

Le malade quitte le service le 6 Février avec une image radiologique nettement améliorée, de même que la gazométrie. Les râles crépitants sont rares, mais il existe une hyperventilation chronique importante avec alcalose incomplètement compensée. Le traitement est assuré par 20 mg de prednisone par jour et par une oxygénothérapie à domicile.

Le malade est alors suivi en consultation. Le 24 Février, le prednisone est remplacé par 3 comprimés par jour de méthylprednisolone.

Le 1^{er} Mars, l'exploration de la fonction respiratoire montre une nette amélioration de la pression artérielle d'oxygène et de la capacité de diffusion de l'oxyde de carbone:

- repos: Sa O₂ : 95,7 ; Pa O₂ : 73
 Pa CO₂ : 27,6 .

- effort : Sa O₂ : 92,8 ; Pa O₂ : 60
 Pa CO₂ : 27,6 .

- D1 CO / VA : 2,78 .

Les râles crépitants ont presque complètement disparu.

Le 22 Juin, le traitement est légèrement diminué : un jour trois comprimés de méthylprednisolone, le jour suivant deux seulement.

Le 13 Septembre, soit après un an d'évolution, il n'y a plus de râle crépitant, plus de dyspnée de repos; l'image thoracique est stable; la gazométrie est encore améliorée, mais il persiste une nette désaturation d'effort (cf. tableaux).

En Décembre, la corticothérapie est abaissée à deux comprimés de méthylprednisolone quotidiens.

Le 20 Mars 1977, le malade est réhospitalisé pour un bilan complet.

Sur le plan clinique, le malade lui-même dit ne plus être gêné du tout dans son activité, assez modeste il est vrai, de retraité, et il a abandonné l'oxygénothérapie. L'examen confirme l'absence de dyspnée, de cyanose et de râle crépitant. Il n'y a pas de signe électrocardiographique anormal. Il n'y a pas de modification de l'image pulmonaire.

La $Pa O_2$ est meilleure, mais la désaturation d'effort persiste. La $Dl CO_2$ et la spirométrie sont inchangées par rapport à Septembre 1976, mais depuis, la corticothérapie a été diminuée (cf. tableaux) :

- repos : $Pa O_2$: 79 ; $Sa O_2$: 96,8 ; $Pa CO_2$: 26,2 .
- effort : $Pa O_2$: 60 ; $Sa O_2$: 92,8 ; $Pa CO_2$: 26,2 .
- $Dl CO / VA$: 3,53 (normale : 4,40).
- C.V. : 73,9 % ; V.E.M.S. : 87,4 %
(C.V. et V.E.M.S. sont exprimés en pourcentage de la valeur normale).

Coeff. de Tiffeneau : 80,3 % .

Il persiste une légère alcalose mal compensée.

Les examens biologiques montrent la persistance des anticorps cités plus haut à des titres comparables.

Le traitement est de nouveau diminué: quatre comprimés de méthylprednisolone répartis sur trois jours.

Enfin en Juin 1977, l'état clinique est stable et la corticothérapie est abaissée à un comprimé de méthylprednisolone par jour.

Ce malade a donc posé deux problèmes : le premier, urgent, celui de la thérapeutique, d'autant plus difficile à résoudre que se posait le second : l'étiologie.

Nous allons exposer les solutions qui y ont été apportées dans les chapitres suivants.

=.=.=.=.=

TABEAU 1 : Evolution de la gazométrie au repos .

DATE Ht	Sa O ₂ %	Pa O ₂	Pa CO ₂	pH	CO ₂ t
14 X 75 43%	87,7	46	20,8	7,53	39
16 X 75 42%	83	42,5	26,4	7,48	49
20 X 75 39,5%	84	43	23,6	7,50	41,2
24 X 75 39%	92,2	57	27,9	7,49	48
4 XI 75 31,5%	96,2	75	27,5	7,48	46,2
12 XI 75 34%	96	77	23,3	7,43	35
5 I 76 51%	87,5	48,5	27,6	7,49	47,5
12 I 76 44,5%	95,1	65	23,7	7,52	43,3
28 I 76 43%	92,8	58,5	23,9	7,49	41
1 III 76	95,7	73	27,6	7,46	44,4
28 IV 76 49%	99	68	27,4	7,47	45,1
13 IX 76 45%	94,6	66	26	7,47	42,7
17 XI 76 47%	94,7	66	26	7,48	43,7
21 III 77 42%	96,8	79	26,2	7,50	45,8

TABLEAU 2 : Evolution de la gazométrie à l'effort .

(40 W pendant 10 mn)

DATE	Sa O ₂	Pa O ₂	Pa CO ₂	pH	CO ₂ t
12 XI 75	93,7	67	24	7,39	33,1
5 I 76	85,2	45	22,8	7,48	38,3
12 I 76	89,2	50	26,1	7,50	45,8
1 III 76	92,8	60	27,6	7,46	44,8
28 IV 76	90,3	55	27,9	7,45	43,8
13 IX 76	88 4	50,5	27,5	7,47	45,1
17 XI 76	92,4	59	26	7,46	41,8
21 III 77	92,8	60	26,2	7,47	42,9

TABLEAU 3 : Evolution de la gazométrie sous oxygène .

(lunette, 3 l/mn pendant 15 mn.)

DATE	Sa O ₂	Pa O ₂	Pa CO ₂	pH	CO ₂ t
14 X 75	92,2	54	22,3	7,54	42,7
16 X 75	91	56	28,4	7,46	45,5
20 X 75	88,6	50	26,1	7,48	44,4
24 X 75	96,6	82	30	7,45	47,1
4 XI 75	98,7	129	28	7,48	47

TABLEAU 4 : Spirométrie .

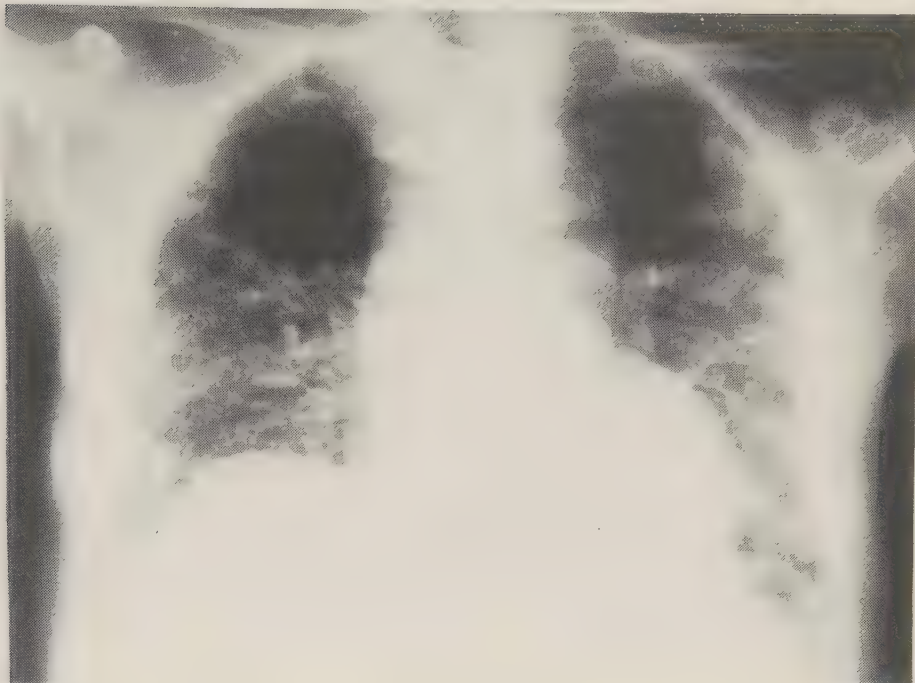
(C.V. et V.E.M.S. sont exprimés en pourcentage de la valeur normale, d'après les tables de Nancy .)

DATE	C . V .	V.E.M.S.	Tiffeneau
12 XI 75	72,7 %	89 %	83,8 %
12 I 76	66,5 %	86 %	89 %
13 IX 76	73 %	92 %	85,5 %
21 III 77	73,9 %	87,4 %	80,3 %

TABLEAU 5 : Evolution de la D1 CO .

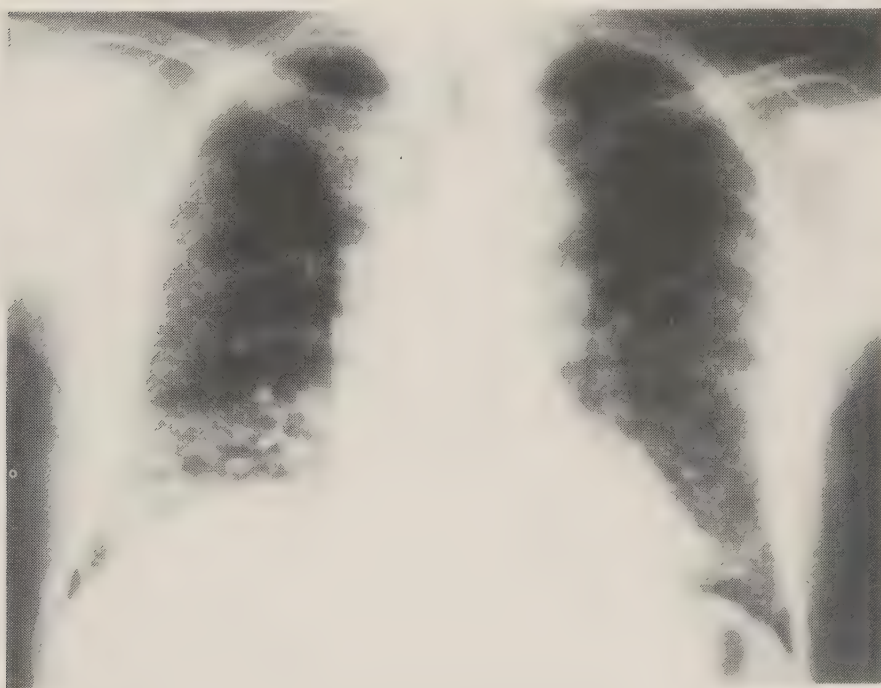
DATE	D1 CO	D1 CO / V.A.	He / Hi
5 I 76	5,13	1,90	66
12 I 76	4,88	1,79	64,4
1 III 76	7,67	2,78	62,2
28 IV 76	7,63	2,72	70,1
13 IX 76	9,68	3,29	69,5
17 XI 76	9,42	3,09	72,9
21 III 77	9,24	3,53	69

La valeur normale du rapport D1 CO / V.A. est 4,40 .



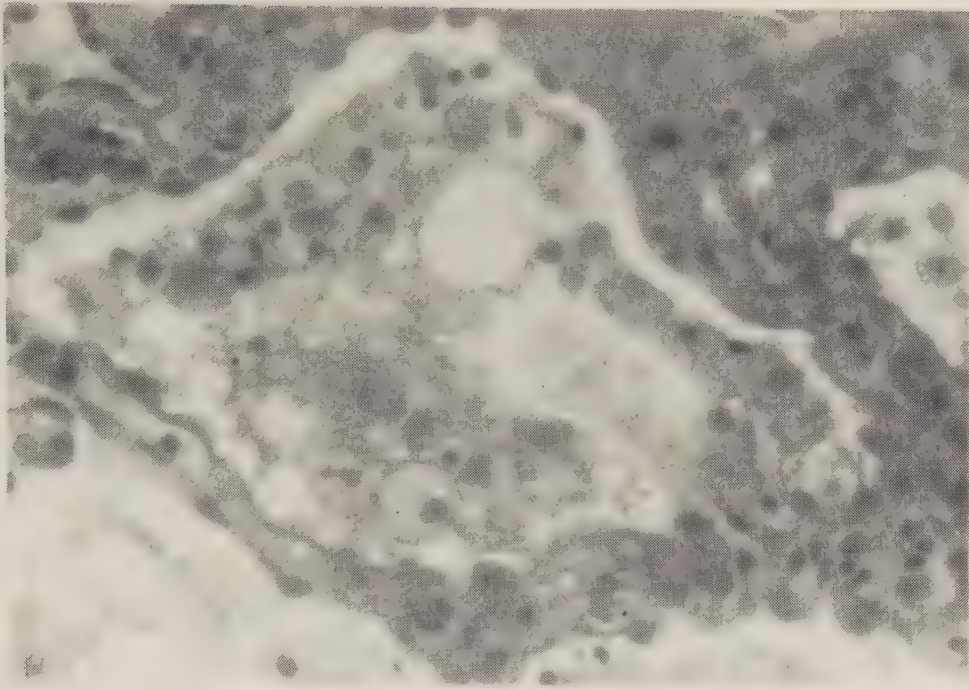
PHOTOGRAPHIE N°1 + Image radiologique le 27 Octobre 1975 :

Opacités réticulonodulaires diffuses., respectant
en partie les sommets.



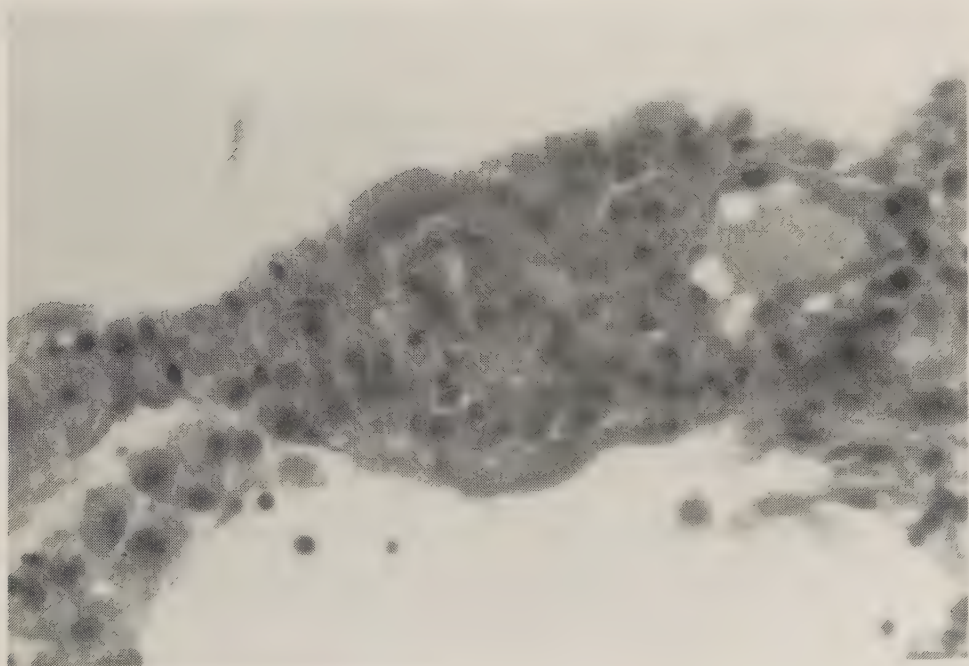
PHOTOGRAPHIE N°2 - Image radiologique le 22 Juin 1976 :

Diminution nette de l'opacité des images mais
leur étendue est peu modifiée.



PHOTOGRAPHIE N°3 - Biopsie par thoracotomie (N°14705,x 250):

Comblement alvéolaire par des cellules desquamées (pneumocytes granuleux avec aspect lipophagique): aspect d'alvéolite desquamative.



PHOTOGRAPHIE N°4 - Biopsie par thoracotomie (N°14705,x 250):

Epaississement de la cloison alvéolaire riche en cellules : fibrose pariéto-alvéolaire encore évolutive.

CHAPITRE II

discussion étiologique

Devant l'acuité de l'évolution de la maladie et ses conditions de survenue chez un retraité de 69 ans n'ayant aucun antécédent notable, les diagnostics suivants pouvaient être proposés :

- une intoxication exogène, provoquée par exemple par l'usage de désherbants (paraquat), chez ce jardinier.
- une atteinte microbienne à germes banaux (staphylocoque ...), mais surtout miliaire tuberculeuse, devant le syndrome infectieux initial.
- une pneumopathie virale, pour la même raison.
- une granulomatose allergique, chez ce sujet manipulant le foin pour l'élevage de ses lapins.
- un développement néoplasique à type de lymphangite.
- une maladie de système, suggérée par les manifestations trophiques au niveau des mains et albuminurie initiales.
- un syndrome de Goodpasture et d'autres syndromes réno-pulmonaires, à cause de l'albuminurie.
- une hémosidérose pulmonaire idiopathique.
- une pneumonie desquamative interstitielle.

- une protéinose alvéolaire.
- un poumon éosinophile.
- un poumon cardiaque.
- et enfin, en l'absence d'autre étiologie, une fibrose interstitielle diffuse de type Hamman-Rich.

Nous allons étudier successivement ces différentes propositions.

1-INTOXICATION EXOGENE.

Un certain nombre de toxiques connus pour donner des fibroses pulmonaires pouvaient être éliminés d'emblée, compte tenu des antécédents du malade et des circonstances de survenue. C'était notamment le cas des médicaments : chimiothérapie anti-cancéreuse (bléomycine), analgésiques (héroïne, méthadone, propoxyphène, hachich...), médicaments vaso-actifs (Hexaméthonium, méthylsergide); de même, on pouvait écarter les inhalants (vapeurs toxiques, NO_2 , H_2 , OH , O_2H , oxygène, ozone, hexadichlorofluorobenzène.)

Un doute pouvait subsister au sujet des désherbants, et plus particulièrement à propos du paraquat, chez ce jardinier.

Le paraquat appartient à la famille des dipiridyles. Il peut donner par inhalation une irritation des voies respiratoires mais surtout il peut entraîner par ingestion une fibrose interstitielle diffuse aiguë. Le tableau clinique est toujours le même : l'absorption d'une gorgée de produit (trente millilitres, soit 6 gr de produit actif) entraîne une aphtose bucco-pharyngée, une anurie précoce qui nécessite une dialyse, et une fibrose pulmonaire apparaissant dès le cinquième jour et évoluant vers la mort au plus tard le 15^e jour , malgré toutes les tentatives

thérapeutiques (greffe de poumon tentée par Matthew).

De nombreuses études expérimentales sur l'action du paraquat ont été faites sur le rat. Elles montrent au niveau du poumon :

- dans un premier temps un oedème interstitiel associé à de nombreuses altérations cellulaires;
- dans un deuxième temps, une fibrillogénèse collagène et réticulinique;
- enfin une sclérose collagène marquée.

Dans le cas qui nous préoccupe, l'interrogatoire n'a pas mis en évidence la notion d'ingestion de paraquat; Il n'a pas été constaté d'altération bucco-pharyngée ni d'atteinte rénale de type anurique, et l'évolution a été heureusement beaucoup plus favorable. L'origine toxique peut donc être éliminée.

2 - ATTEINTE MICROBIENNE.

Le tableau infectieux initial pouvait évoquer une bronchopneumopathie infectieuse (température en plateau à 38°C avec quelques clochers à 39°C, vitesse de sédimentation de 63 mm à la première heure, polynucléose jusqu'à 25 700 leucocytes dont 80% de polynucléaires).

Mais l'examen bactériologique des crachats n'a pas permis d'isoler un germe responsable. Les hémocultures sont restées négatives. L'antibiothérapie initiale à large spectre (thiamphenicol, pénicilline puis gentamycine et céphalotine) n'a eu aucune action ni sur l'état clinique du patient ni sur les images pulmonaires.

En fait l'atteinte infectieuse à éliminer était la miliaire tuberculeuse, surtout en fonction de la sanction thérapeutique possible. En faveur de cette hypothèse, on pouvait avancer l'image pulmonaire, le syndrome infectieux et la résistance de celui-ci aux antibiotiques non spécifiques.

Mais venaient à l'encontre de cette supposition une cuti-réaction négative, pas de notion de contagé, et l'image radiologique elle-même n'était pas véritablement miliaire mais réticulomiliaire. Enfin, au cours de l'évolution, différents faits ont permis de l'éliminer totalement :

- absence de bacille de Koch à l'examen direct,
- absence de lésions évocatrices sur les tomographies pulmonaires,
- cultures et inoculations négatives,
- et surtout pas de lésions évocatrices sur les deux biopsies.

3 - PNEUMOPATHIE VIRALE .

Des insuffisances respiratoires d'origine virale peuvent se voir dans certaines hypothèses :

- grippe banale sur un terrain prédisposant (bronchite chronique, cardiaque, alcoolique...) ;
- grippe banale surinfectée ;
- grippe dite "maligne".

Notre malade ne présentait pas de terrain spécialement taré. La grippe surinfectée peut être rattachée au paragraphe précédent des atteintes bactériennes et donc être éliminée. On pouvait alors poser le problème d'une pneumopathie virale évoluant vers l'insuffisance respiratoire aigue.

A ce sujet, il y a lieu de signaler que le syndrome de trouble de transfert de l'oxygène a été décrit pour la première fois sous le nom de pneumonose par BAUER en 1919, chez des malades décédés au cours d'une épidémie de grippe en 1918. En 1949, Baldwin, Cournand et Richards avaient signalé que peut-être la fibrose interstitielle aiguë du poumon pouvait être due à des épisodes grippaux initiaux. Toutes les recherches poursuivies ensuite ont été plutôt négatives en ce qui concerne les fibroses post-virales. Nous trouvons, dans la littérature, Berven qui, en 1962, dans une étude intitulée " la fonction cardiopulmonaire dans la phase post-infectieuse des pneumonies atypiques" a montré des atteintes extrêmement réduites.

La question a rebondi avec les études des poumons de sujets atteints d'influenza traités par oxygène et ventilation assistée. L'étude de ces poumons a montré en effet, chez les sujets décédés, des fibroses interstitielles d'apparition extrêmement précoce. On peut se demander en réalité à propos de cette réaction de fibrose si elle était due uniquement au virus et non pas plutôt au poumon associé d'oxygène et de ventilation assistée, thérapeutiques dont on connaît expérimentalement les actions sur l'interstitium.

Le tableau clinique habituel de la grippe maligne débute par un syndrome grippal classique. Mais rapidement, en quelques jours, celui-ci va évoluer vers la détresse respiratoire aiguë, soit dans un tableau d'oedème pulmonaire infectieux associant orthopnée, expectoration abondante et râles crépitants, et ce dès le deuxième ou troisième jour d'évolution, soit sous forme de bronchopneumopathie diffuse asphyxiante où l'importance de la dyspnée et de la cyanose surprend à côté de la pauvreté des signes physiques.

Le diagnostic repose bien sur les recherches virales sérologiques. Mais le plus souvent on doit se contenter de fortes présomptions devant la survenue de ce

tableau clinique au cours d'une épidémie.

Dans le cas de notre malade, les recherches virales n'ont pas été effectuées. Mais il n'y avait pas d'épidémie en cours. D'autre part, le tableau clinique initial était peu évocateur avec une fièvre isolée, en plateau à 38°C, évoluant depuis au moins une quinzaine de jours avant le début de la dyspnée. Enfin, la rechute survenue deux mois plus tard à la diminution de la corticothérapie va à l'encontre de cette cause. On peut donc raisonnablement écarter cette hypothèse.

4 - GRANULOMATOSE ALLERGIQUE.

Chez ce malade vivant à la campagne, manipulant le foin pour ses lapins, l'hypothèse d'une inhalation de poussières organiques devait être envisagée. Chez ce retraité, l'origine professionnelle était peu probable (sciure de bois, fromagerie,...), et il pouvait donc s'agir d'une forme suraigue de poumon de fermier ou d'éleveur d'oiseau.

La deuxième proposition était peu possible, le sujet n'élevant pas d'oiseau et n'étant au contact direct d'aucun. Par contre, il manipulait habituellement du foin. Mais l'étude des antécédents ne faisait pas ressortir d'épisodes fébriles et dyspnéiques après la manipulation de foin ou de grain moisi.

Sur le plan biologique, la recherche des précipitines s'est avérée négative, tant pour les extraits de foin (mycopolyspora faeni, thermoactinomyces vulgaris, thermonospora viridis) que pour les antigènes aviaires. Les recherches ont été effectuées dans deux laboratoires différents (facultés de Grenoble et de Clermont-Ferrand), par la technique de double diffusion d'Ouchterlony et par immunoélectrophorèse. Effectuées en même temps, les recherches d'aspergilloses et de candidoses étaient négatives

elles aussi. Enfin les examens en immunofluorescence sur la biopsie trans-bronchique n'ont rien montré.

L'origine allergique de la maladie pouvait être écartée.

5 - CAUSE NEOPLASIQUE.

Les circonstances de début de la maladie pouvaient en imposer pour une atteinte néoplasique de type lymphangitique. L'âge du patient (69 ans), la fièvre plutôt en plateau résistant à l'antibiothérapie (lors de l'hospitalisation initiale, on avait envisagé les diagnostics d'une fièvre au long cours), l'aspect radiographique étaient en faveur de cette hypothèse. La survenue de troubles moteurs au bout d'un mois d'évolution pouvait dans ce cadre être révélatrice d'une éventuelle métastase cérébrale.

Mais plusieurs points allaient à l'encontre de cette supposition : la lésion primitive était inconnue et il n'y avait aucun signe d'appel; l'examen du fond d'oeil et l'électroencéphalogramme ne montraient pas de signe de souffrance cérébrale. Surtout, la fibroscopie bronchique et les biopsies pratiquées au cours de celle-ci étaient normales, comme la cyto-aspiration. Dès lors, un néoplasme devenait peu probable, ce que confirmait la biopsie par thoracotomie.

6 - RECHERCHE D'UNE MALADIE DE SYSTEME.

Bien qu'il soit exceptionnel qu'une maladie de ce type se révèle par une atteinte pulmonaire, surtout aussi aigue, il fallait éliminer cette hypothèse.

En premier lieu viennent les collagénoses : la sclérodermie aiguë, la polyarthrite rhumatoïde, et beaucoup plus rarement le lupus érythémateux disséminé, la périartérite noueuse, la dermatomyosite et le syndrome de Gougerot-Sjögren. Au début de la maladie, on se souvient que le patient avait présenté des troubles trophiques des mains (oedèmes des doigts, arthralgies, sans que l'on puisse parler de maladie de Raynaud), et une albuminurie isolée à 1,25 g par 24 heures, qui pouvaient entrer dans le cadre d'une collagénose. Mais en l'absence d'autre localisation cutanéomuqueuse ou viscérale, d'anticorps anti-nucléaires et de cellules L.E., la négativité des tests au latex et de Vaaler-Rose et l'allure très aiguë de l'évolution infirmaient cette supposition.

La sarcoïdose pouvait elle aussi être écartée, les formes aiguës étant l'apanage des noirs et des métis antillais de moins de trente ans. La cuti-réaction était négative mais la biopsie formellement contre ce diagnostic.

7 - LE SYNDROME DE GOODPASTURE ET AUTRES

ATTEINTES RENOPULMONAIRES

Le tableau pulmonaire de ce syndrome se caractérise par l'association d'hémoptysies de dyspnée et de toux à images radiographiques miliaires ou réticulomodulaires, parfois floconneuses et denses, et à la présence dans les expectorations de cellules sidérophages.

Sur le plan fonctionnel, on constate un syndrome restrictif, une hypoxémie et un bloc alvéolo-capillaire.

Neuf fois sur dix la maladie se révèle par les signes pulmonaires et on voit ensuite se constituer le

syndrome rénal (oedèmes, protéinurie de 4 à 24 g par 24 heures, hématurie, baisse des clearances et parfois pyurie).

L'existence d'une cardiomégalie asymptomatique tant cliniquement qu'électriquement est constante.

La biologie met en évidence une anémie normochrome et normocytaire et une hyperazotémie.

Monsieur P... présentait un tableau pulmonaire évocateur, mais il manquait les hémoptysies caractéristiques. Sur le plan rénal, le seul signe était une albuminurie faible (1,25 g par 24 heures) contemporaine des symptômes pulmonaires. Il présentait à la même époque une discrète anémie. Mais ces deux éléments ont par la suite disparu et aucune atteinte rénale ne s'est révélée. Enfin la biopsie pulmonaire allait tout à fait à l'encontre de ce diagnostic.

D'autres syndromes réno-pulmonaires pouvaient être évoqués: granulomatose de Wegener et poumon urémique. Il était facile d'éliminer cette dernière hypothèse : dans le poumon urémique, la néphropathie précède les signes pulmonaires de plusieurs semaines et il existe d'importants signes cardio-vasculaires (hypertension artérielle, insuffisance cardiaque gauche). Les signes pulmonaires sont ceux d'un poumon cardiaque : sur les radiographies, des images pommelées périhilaires s'associent souvent à des épanchements pleuraux.

La granulomatose de Wegener donne des images pulmonaires à type macronodulaire ou d'infiltrats diffus, à la suite d'une suppuration rhinopharyngée sévère ; une glomérulonéphrite s'installe rapidement. La clinique comme l'histologie permettait d'éliminer cette hypothèse.

8 - HEMOSIDEROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE.

Affection surtout rencontrée en pédiatrie , elle se caractérise par l'association de dyspnée , d'expectorations hémoptoïques , de pâleur et de cyanose. L'image pulmonaire montre des opacités diffuses. Elle évolue par poussées. L'isolement de cellules sidérophages dans les expectorations est un bon argument en faveur de ce diagnostic mais ce dernier n'est souvent porté que sur l'étude d'une biopsie pulmonaire.

Il manquait chez notre malade les hémoptysies et encore une fois la biopsie rendait cette hypothèse caduque.

9 - PROTEINOSE ALVEOLAIRE.

Affection de connaissance récente, elle se traduit elle aussi par une dyspnée accompagnée de toux et parfois d'expectorations. L'atteinte fonctionnelle est du même type que celle des fibroses interstitielles diffuses.

L'examen histologique présente comme fait caractéristique un comblement des alvéoles par substance P.A.S, positive, et lui seul permet d'éliminer ce diagnostic.

10 - PNEUMONIE DESQUAMATIVE INTERSTITIELLE.

C'est en étudiant une série de cas de fibrose pulmonaire interstitielle diffuse que Liebow a individualisé cette maladie. C'est dire que la encore l'anatomie pathologique fera le diagnostic en montrant une prolifération et une desquamation de cellules épithéliales dans les

alvéoles, caractéristiques de cette maladie.

Les aspects cliniques, radiologiques, fonctionnels et biologiques de notre observation étaient compatibles. Comme le syndrome d'Hamman-Rich, la pneumonie desquamative peut évoluer de manière aiguë et donc seule l'étude microscopique permettait de l'éliminer.

11 - POUMON EOSINOPHILE.

Les signes fonctionnels dus à cette atteinte sont à type de toux sèche, de dyspnée asthmatiforme (parfois état de mal asthmatique) et d'expectoration visqueuse (crachats perlés). L'auscultation permet d'entendre des râles sibilants et bronchiques. La radiologie montre des opacités réticulo-nodulaires diffuses dans les champs pulmonaires et prédominant aux hiles et aux bases. Les signes biologiques mettent en évidence une hyperleucocytose avec une éosinophilie de l'ordre de 60 à 80 %. C'est une parasitose dont les agents responsables sont les filaires, mis en évidence surtout par étude immunologique.

Chez notre malade, l'absence de séjour en région d'endémie, l'absence d'hyperéosinophilie sanguine, un tableau clinique un peu différent permettaient d'éliminer facilement cette hypothèse.

12 - POUMON CARDIAQUE.

La symptomatologie pulmonaire avec dyspnée d'effort devenant progressivement permanente pouvait évoquer un poumon cardiaque. Mais l'aspect radiologique était peu spécifique d'une telle atteinte et l'absence de signe cardiaque tant clinique que radiologique ou électrique écartait aisément cette supposition.

Il apparaît donc qu'aucune étiologie ne pouvait être mise en évidence. Il était alors possible d'évoquer le syndrome d'Hamman-Rich et de comparer notre observation à celles décrites par ces auteurs en 1935 et en 1944. Ce sera l'objet du chapitre suivant.

=.=.=.=.=

CHAPITRE III

le syndrome d'Hamman-Rich.

C'est en 1935 que Louis HAMMAN et Arnold R. RICH publièrent la première description de cette "fibrose interstitielle diffuse fulminante des poumons", qui fut reprise en 1944 sous le titre de "fibrose interstitielle diffuse aiguë des poumons". Déjà, Bauer en 1918 avait décrit une pneumonie caractérisée par un trouble de transfert de l'oxygène chez des malades atteints de grippe.

L'étude clinique de cette maladie fait apparaître un symptôme majeur : la dyspnée. C'est une tachypnée d'abord d'effort puis permanente. Elle s'accompagne souvent de cyanose, minime au repos, mais apparaissant très rapidement à l'effort. La toux est moins fréquente; elle est sèche, peu productive.

L'auscultation permet d'entendre des râles crépitants fins prédominant aux bases.

L'état général est altéré avec amaigrissement progressif. Un hippocratisme digital peut apparaître. Il y a peu ou pas de température, et les examens biologiques ne montrent rien.

L'apparition de ces signes est insidieuse, parfois marquée par un épisode d'infection pulmonaire banal.

L'image radiologique peut être normale ou ne montrer que des altérations minimales. En fait, dans la très grande majorité des cas, elle associe des opacités réticulaires et nodulaires fines dans toute l'étendue des champs pulmonaires, plus importantes aux bases. Il arrive que celles-ci soient plus localisées ou parfois qu'elles prennent un aspect "en rayon de miel" ou trabéculaire.

L'étude fonctionnelle est caractéristique: elle met en évidence un bloc alvéolocapillaire qui se traduit par :

- une hypoxie de repos,
- une désaturation en oxygène à l'effort,
- une hypocapnie favorisée par la tachypnée.

Ce syndrome est confirmé par la baisse de la capacité de diffusion de l'oxyde de carbone (DL_{CO}). La spirométrie montre un trouble ventilatoire restrictif modéré, la capacité vitale et le V.E.M.S. étant peu abaissés. La compliance est généralement augmentée.

L'aspect anatomo-pathologique est original. Voici ce qu'en disaient Hamman et Rich dans leur publication de 1944 :

" les particularités pathologiques de cet état sont donc:

- 1) le type de l'inflammation (oedème, hémorragie, pas de leucocyte) différant de ce qui est habituellement causé par les bactéries pyogènes lors des pneumonies ordinaires,
- 2) la prolifération des cellules épithéliales alvéolaires,
- 3) la nécrose de l'épithélium alvéolaire et bronchio-laire,
- 4) la formation d'une membrane hyaline qui tapisse les alvéoles,

- 5) l'oedème marqué et le dépôt de fibrine dans les parois de l'alvéole,
- 6) la prolifération extensive, diffuse et progressive de tissu fibreux d'un bout à l'autre de tous les lobes des deux poumons, associée à l'organisation focale d'hémorragies intra-alvéolaires,
- 7) la présence d'éosinophiles dans le tissu interstitiel de trois des quatre cas,
- 8) l'absence de bactéries colorables dans les lésions. "

L'aspect macroscopique n'a pas de corrélation avec l'histologie. L'allure du parenchyme pulmonaire à l'autopsie est dense, indurée, rigide. Les publications postérieures ont montré qu'en fait pouvaient coexister des zones à des stades évolutifs différents, depuis la normale jusqu'à la fibrose.

L'évolution de ces malades est le dernier élément particulier. Elle se fait progressivement et inéluctablement vers le décès par insuffisance respiratoire aigue, avec ou sans insuffisance cardiaque droite. Les corticoïdes peuvent stabiliser temporairement la maladie dans ses manifestations cliniques, mais n'ont que peu d'influence sur la durée totale de l'évolution qui, dans les cas décrits par Hamman et Rich, a vu survenir la mort au bout de trois à quatre mois.

A ce propos, il faut remarquer que l'expression "syndrome de Hamman-Rich" est souvent employée dans la littérature pour désigner également les fibroses interstitielles diffuses d'évolution lente, comme celles qui ont été décrites pour la première fois par Scadding. En fait, la brièveté de la maladie est une caractéristique de ce syndrome, et cette expression devrait lui être réservée.

Enfin, élément essentiel pour appliquer ce diagnostic, à ce jour, aucune cause n'a pu être mise en évidence, même si des formes familiales ont été décrites, et si les hypothèses de maladie virale ou auto-immune ont été évoquées.

L'observation de Monsieur P... est très proche de cette description pour les aspects clinique, radiologique et fonctionnel.

L'aspect anatomo-pathologique, s'il est moins complet, est cependant compatible. L'aspect de fibrose diffuse est absent. Mais on constate un léger épaissement des cloisons pariéto-alvéolaires avec une discrète augmentation de la réticuline et du collagène. Il existe une membrane hyaline en un endroit limité. Une légère réaction inflammatoire cellulaire se manifeste. Enfin, il n'a pas été mis en évidence de bactérie ou de virus pathogène. Cet aspect se rapproche de celui d'un "poumon d'oxygène" en voie de guérison. Il convient donc de parler ici de pneumopathie interstitielle diffuse aiguë plutôt que de fibrose.

A propos de l'examen histopathologique, se pose le problème de la date à laquelle faire la biopsie par thoracotomie. Il est souhaitable d'obtenir rapidement une orientation étiologique mais la thoracotomie apparaît délicate chez un malade en état très précaire.

En effet, c'est d'une façon un peu rétrospective que la biopsie nous a apporté des éléments confirmant une séquelle extrêmement discrète de la maladie interstitielle. Nous avons hésité à pratiquer une biopsie pulmonaire en phase de détresse respiratoire aiguë, telle que certains auteurs l'avaient réalisée, en obtenant des résultats pour le diagnostic comme pour le pronostic.

A ce sujet est paru récemment un travail de Hill et collègues qui fait état de 42 biopsies pulmonaires en phase aïgue chez des malades présentant une détresse respiratoire dans des cas un peu différents du nôtre, puisqu'il s'agissait d'atteintes pulmonaires post-traumatiques ou post-pneumopathiques. Ils ont mis au point une technique qui n'apporte pas d'accident immédiat et ils insistent sur la valeur pronostique de certains éléments décelés sur ces biopsies.

L'aspect biologique de notre observation est lui aussi compatible avec le diagnostic de syndrome d'Hamman-Rich en ce sens qu'il n'apporte aucun élément étiologique. Le seul fait notable est la mise en évidence d'un "terrain d'auto-immunité" (présence d'anticorps anti-thyroïdiens, anti-muscle lisse et anti-surrénaliens) dès le début de la maladie et qui persiste avec des taux d'anticorps comparables .

Enfin l'évolution a été très rapide mais heureusement régressive. Faut-il voir là l'influence du traitement précoce et massif par les corticoïdes ? Nous allons essayer de le mettre en évidence dans le chapitre suivant.

=.=.=.=.=

CHAPITRE IV

traitement.

L'évolution habituelle du syndrome d'Hamman-Rich est la mort qui survient au bout de quelques mois dans un tableau d'insuffisance respiratoire associée ou non à une insuffisance cardiaque. L'absence de cause connue n'a évidemment pu permettre d'instituer des traitements étiologiques.

L'essai des corticoïdes dans les fibroses interstitielles diffuses d'évolution lente peut permettre une rémission durable mais nécessite une dose d'entretien; en effet, l'arrêt des corticoïdes peut entraîner une reprise brutale de l'affection avec décès rapide. Pour ce qui est du syndrome d'Hamman-Rich, la rapidité de son évolution fatale n'est que peu influencée par les corticoïdes.

Nous n'avons retrouvé dans la littérature qu'un cas comparable au nôtre (bien que d'évolution un peu plus lente, la corticothérapie n'ayant débuté que quatre mois après l'apparition des signes cliniques). En effet, John Read et R.A.B. Holland décrivirent en 1959 un cas de syndrome d'Hamman-Rich traité par la cortisone (d'abord à forte dose : 300 mg le premier jour, puis 100 mg par jour pour descendre à 37,5 mg par jour au bout de deux mois d'évolution).

Au moment de la publication, le malade était traité depuis neuf mois sans interruption et ne présentait que quelques atteintes subcliniques (petit profil fonctionnel de fibrose) et la persistance d'une hyperglobulinémie modérée. La radiographie était pratiquement normale.

Les autres cas rapportant un essai de traitement par les corticoïdes d'un syndrome d'Hamman-Rich ne font état que d'amélioration clinique passagère, sans effet réel sur la durée d'évolution. C'est en cela que l'observation que nous rapportons est intéressante.

En effet, l'état de Monsieur P... au bout d'un an et neuf mois est satisfaisant :

- sur le plan clinique : le malade ne présente plus de dyspnée de repos, et celle-ci ne survient que tardivement à l'effort (il peut jardiner, monter un étage sans problème). Les râles crépitants ont disparu. Aucune insuffisance cardiaque droite ne se manifeste.
- sur le plan fonctionnel : satisfaisants au repos, les gaz du sang témoignent d'une désaturation d'effort avec persistance d'une alcalose mal compensée :

repos: Sa O₂ : 96,8 ; Pa O₂ : 79 ; Pa CO₂ : 26,2 ;
pH : 7,50.

effort: Sa O₂ : 92,8 ; Pa O₂ : 60 ; Pa CO₂ : 26,2 ;
pH : 7,47 .

La diffusion de l'oxyde de carbone est moyennement altérée :

DL CO / V.A. : 3,53 (valeur normale : 4,40)

La spirométrie donne les résultats suivants (en pourcentage des valeurs normales) :

C.V. : 73,9 %

V.E.M.S. : 87,4 %

coeff. de Tiffeneau : 80,3 %.

Il persiste donc un profil fonctionnel de fibrose.

- sur le plan radiologique , les images sont stables.

Il faut noter que tous ces paramètres se sont améliorés progressivement, tandis que la corticothérapie était peu à peu diminuée.

Trois armes thérapeutiques ont été utilisées : oxygénothérapie, antibiothérapie, et corticothérapie.

L'oxygène a été administré par lunette à un débit de 3 l/mn à l'hôpital et le malade en disposait à domicile, jusqu'à ce qu'il l'abandonne spontanément début 1977. L'oxygène n'a qu'un effet symptomatique, et, en cas de bloc alvéolo-capillaire, sa diffusion à travers la membrane alvéolaire est très réduite ; si le malade nécessite une assistance respiratoire, les oxygénateurs extra-corporels trouvent là une indication.

L'antibiothérapie a été utilisée sous deux formes. La première, non spécifique, a été employée sans indication étiologique et a vu se succéder plusieurs produits différents (Thiophénicol, pénicilline, gentamycine ...), sans qu'aucun aie une action sur l'état du malade. Ils ont d'ailleurs été utilisés très brièvement et ont été remplacés par une antibiothérapie antituberculeuse triple.

Celle-ci s'impose en effet devant l'aspect de la radiographie et l'inefficacité des autres antibiotiques, d'autant que le malade était soumis à une corticothérapie intensive. Le traitement anti-tuberculeux a été arrêté dès que la biopsie a permis l'élimination de cette bacillose et n'a donc pas eu le temps d'agir efficacement.

La corticothérapie est sans nul doute responsable de l'évolution heureuse de la maladie. Elle a été mise en route dès la première hospitalisation, soit une quinzaine de jours après le début de la dyspnée, et tout de suite de manière intensive (120 mg quotidiens de méthylprednisolone, rapidement portés à 160 mg, auxquels sont venus s'ajouter pendant quelques jours 500 mg journaliers d'A.C.T.H.). Elle a été poursuivie à cette dose pendant un mois (du 5 octobre au 7 novembre) puis elle a été progressivement réduite pour atteindre trois semaines plus tard 10 mg par jour de prednisone.

La survenue d'une rechute au bout de trois semaines imposait la reprise de la corticothérapie intensive de manière toutefois moins forte (80 mg de méthylprednisolone par jour) et un peu moins longue (sept semaines au lieu de huit).

Cette rechute fut isolée, et depuis, le malade est à une dose d'entretien très progressivement décroissante; ayant débuté à 20 mg de prednisone, elle est actuellement réduite à 4 mg de méthylprednisolone par jour. (cf. tableau N° 6 page 37.).

devant cette évolution, on peut apporter quelques remarques. La première est que l'action de la corticothérapie a été assez longue à se manifester : le malade a même continué à décliner pendant quelques jours, et ce n'est qu'après vingt jours d'évolution qu'une amélioration s'est manifestée.

La deuxième est que l'on se trouve, au moins pendant les premiers mois, devant la nécessité de fixer une dose d'entretien suffisante pour éviter une rechute. Si celle-ci survenait cependant, une reprise de la corticothérapie intensive peut permettre de la juguler. A ce propos, on peut constater que les gaz du sang ont atteint pour les valeurs de repos leur niveau d'avant la rechute, mais que la désaturation à l'effort a augmenté légèrement (de 93,7 à 92,8 pour la Sa O₂, et de 67 à 60 pour la Pa O₂).

L'action des corticoïdes est nette sur les plans clinique et gazométrique. Sur le plan radiologique, si l'on a constaté une diminution de la densité des images, leur étendue s'est peu modifiée. Enfin, au bout d'un an d'évolution, l'état du malade est stable sur tous les plans, malgré une diminution progressive du traitement. On peut supposer que les corticoïdes ont empêché la diffusion à tout le parenchyme pulmonaire de la fibrose (ce que confirme la biopsie par thoracotomie qui montre une petite zone de membrane hyaline en voie de fibrose, et partout ailleurs des aspects cicatriciels sans fibrose), et que l'image radiologique et la diminution de la Pa O₂, de la Sa O₂ et de la Dl CO témoignent de l'étendue des lésions fixées. Quant à l'arrêt total des corticoïdes. il est difficile de se prononcer sur ce point, mais il semble possible actuellement d'effectuer un sevrage progressif.

TABLEAU N° 6 : Evolution de la dose d'entretien
de corticoïdes .

<u>Date</u>	<u>Dose quotidienne</u>
- 6 Février 1976	20 mg de prednisone
- 24 Février "	12 mg de méthylprednisolone
- 22 Juin "	10 mg " " " " "
- Décembre "	8 mg " " " " "
- 22 Mars 1977	5 mg " " " " "
- Juin "	4 mg " " " " "

=.=.=.=.=.=.

conclusion.

Nous avons rapporté une observation de pneumopathie interstitielle diffuse responsable d'un syndrome de détresse respiratoire aigue chez un homme de 69 ans, traité avec succès par les corticoïdes.

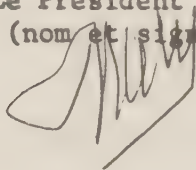
Après avoir éliminé toutes les causes possibles d'un tel tableau, le seul cadre nosologique vraisemblable est celui d'un syndrome de Hamman-Rich, tel qu'il a été décrit par ces auteurs en 1935.

Pour aboutir à une telle conclusion, il a été nécessaire de recourir à la biopsie pulmonaire par thoracotomie.

Grâce à un traitement précoce et massif par les corticoïdes, une régression satisfaisante des symptômes tant cliniques que fonctionnels a pu être obtenue. Malgré une rechute précoce due à une diminution sans doute trop rapide de la thérapeutique et qui a nécessité une reprise de la corticothérapie intensive, l'état du malade est bon. Il persiste un profil fonctionnel de fibrose interstitielle

et la radiologie montre des zones limitées de fibrose.
Le traitement corticoïde d'entretien est réduit très progressivement. Il est actuellement de 4 mg par jour de méthylprednisolone.

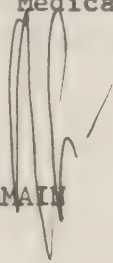
Le Président de la Thèse : Pr P. GALY
(nom et signature)



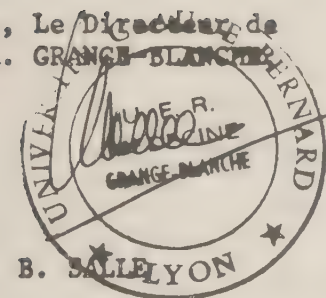
VU ET PERMIS D'IMPRIMER

LYON, le 19 SEP. 1977

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales ,



D. GERMAIN



bibliographie.

Notre bibliographie contient des références concernant l'ensemble des fibroses interstitielles diffuses. Les publications se rapportant plus particulièrement aux formes aiguës sont signalées par un astérisque.

- ANDER L., ZETTERGREN L.

Idiopathic interstitial fibrosis of the lungs, III, pathology and sérology.

Acta Med. Scand., 1967, 182/4, 475.

- AUSTRIAN R., MAC CLEMENT J.H., RENZELTI A.D., DONALD K.W., RILLY R.L., Cournand A.

Clinical and physical features of some types of pulmonary diseases with impairment of alveolar-capillary diffusion.

An. J. Med., 1951, 11, 667.

- * - BALDWIN E. de F., Cournand A., RICHARDS D.W.

Pulmonary insufficiency.

Medicine (Baltimore), 1949, 28, 1.

- BERTOYE A. et VIAILLER J.

Y a t'il des fibroses pulmonaires d'origine virale ou rickettsiennes ?

Rev. Lyon. Med., 1959, 8, 319.

- * - BERVEN H.

Study on the cardiopulmonary function in post-infectious phase of atypical pneumony.

Acta Med. Scand., 1962, 172 sup., 382.

- BESNARD J.
Les fibroses interstitielles diffuses chroniques du
poumon.
Thèse Lyon, 1968, N°23.
- BROCH O.J., MOE T., WEHN M.
Pulmonary fibrosis.
Acta Med. Scand., 1954, 148/3, 189.
- * - CEGLA U.H., MATTHYS H.
Verlaufsformen und prognose der idiopathisch fibrosie-
renden Alvéolitis.
Prax. Pneumol., 1976, 30/11, 668.
- * - COLLAHAN W.P., Js SUTHERLAND J.C., FULTON J.K., KLINE J.R.
Acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs.
Arch. Int. Med., 1952, 90, 468.
- COX I.R., KOHL J.M.
Diffuse fibrosis interstitial pneumonitis of the lungs
Am; J. Cl. Path., 1952, 22, 770.
- * - DECROIX G., VICHET D., ANGEBAULT M.
Les pneumopathies interstitielles primitives
Poumon et coeur, 1976, 32, N°6, 281.
- * - DURIEUX H., COSTER A. de, ZYLBERSZAC Z., ENGLERT M., CAUCHIE C.,
COSSART R.
Trois cas de fibrose pulmonaire interstitielle diffuse.
J. Fr. Med. Chir. Thorac., 1962, 16, N°2, 201.
- * - EDER H., HORON C.V., THORN G.W.
Report of a case of acute interstitial fibrosis of the
lungs.
Bull. Johns Hopkins Hospital, 1946, 76, 163.
- * - FRAIRE A.E., GREENBERG S.D., O NEAL R.M.
Diffuse interstitial fibrosis of the lungs.
Amer. J. Clin. Patho., 1973, 59/5, 636

- Fibroses (les) interstitielles diffuses pulmonaires
(Congrès de Lyon, 1965, Pr. Galy).
Poumon et coeur, 1965, 21, 473.
- Fibroses (les) pulmonaires interstitielles diffuses
(Journées montpellieraines de pneumologie).
Poumon et coeur, 1973, 22, 523.
- GREGOIRE F., LOMEAU M., ROU L., VENTURA J., SOUG R.
Considérations sur le syndrome d'Hamman-Rich.
Un. Med. Canada, 1966, 95/1, 9.
- * - GROSS P.
The concept of the Hamman-Rich syndrom. A critique.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1962, 85, N°6, 828.
- * - HAMMAN L., RICH A.R.
Fulminating diffuse interstitial fibrosis of the lungs
Tr. Am. Clin. Climatol., 1935, 51, 154.
- * - HAMMAN L., RICH A.R.
Acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs.
Bull. Johns Hopkins Hospital, 1944, 74, 177.
- Hamman-Rich syndrom, éditorial.
J.A.M.A., 1953, 151, 215.
- Hamman-Rich syndrom, éditorial.
Am. Int. Medicine, 1954, 40, 641.
- * - HILL J.D., RATLIFF J.L., PARROTT J.C.W., LAMY M., FALLAT R.J.,
KOENIGER E., Mc YAEGER E., WHITMER G.
Pulmonary pathology in acute respiratory insufficiency:
lung biopsy as a diagnostic tool.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1976, 71, N°1, 64.
- * - HORSKY P.
Lésions pulmonaires de la ventilation assistée et de
l'oxygène: étude expérimentale chez le chat.
Respiration (Bâle), 1977, 34, N°5, 278.

- ISRAEL-ASSELAIN R., UZZAN D., CHEBAT J., BASSET Fr.
Deux cas de fibrose interstitielle diffuse cryptogénique.
Semaine des hopitaux, 1961, 20, 426.

- * - JANKALA E.D., TOLVONEN S., VIRTAMA P.
Hamman-Rich syndrom . A survey and report of a case.
An. Med. Intern. Fenn., 1962, 51, N°2, 137.

- KATZ H.L., AUERBACH O.
Diffuse interstitial fibrosis of the lungs.
Dis. Chest, 1951, 20, 366.

- KOURILSKY R., DECROIX G., Mme VERLEY, VOISIN G.
La fibrose interstitielle diffuse pulmonaire (syndrome de Hamman-Rich).
J. Fr. Med. Chir. Thorac., 1959, 13, N°6, 637.

- KINTS J.
Contribution expérimentale à l'étude des phénomènes d'auto-immunisation au niveau du poumon. Application au syndrome d'Hamman-Rich.
Thèse Lyon, 1960, °182.

- * - LANDAIS M.
Syndrome pulmonaire aigu hémorragique avec néphropathie.
Thèse Tours, 1976, N°7.

- LIEBOW A.A., STEER A., BILLINGSLEY J.G.
Desquamative interstitial pneumonia.
Am. J. Med., 1965, 39, 369.

- LIVINGSTONE J.L., LEWIS J.G., REIL L., JEFFERSON K.E.
Diffuse interstitial pulmonary fibrosis; a clinical, radiological and pathological study based on 45 patients.
Quart. J. Med., 1964, 33, N°129, 71.

- MAILLARD F.
Contribution à l'étude du poumon éosinophile.
Thèse Paris, 1975, N°27.

- MALMBERG R., BERGLUND E., ANDER L.

Idiopathic interstitial fibrosis of the lungs, II: reversibility of respiratory disturbances during stéroïd administration.

Acta Med. Scand., 1965, 178/1, 59

* - MANTZ J.M., PORTE A., STOECKEL M.E., BATZENSCHLAGER A., TEMPE J.D., JAEGER A.

Grippe maligne et mycoplasma pneumoniae avec évolution fibrinogène..

Rev. Fr. Mal. Resp., 1977, 5, N°55, 553.

- MOLINA C., MUSSINI-MONTPPELLIER J., SIRVEN J.

Fibrose pulmonaire interstitielle diffuse , syndrome de Hamman-Rich, à propos d'une observation anatomo-clinique.

Presse Med. Fr. , 1961, 69, n° 30, 1389.

* - Monographies du collège de médecine des hôpitaux de Paris
Les fibroses interstitielles diffuses.

Expansion scientifique, 1^{er} trimestre 1975.

* - Monographies de la société de réanimation de langue française.

Pneumopathies inflammatoires et réanimation.

Expansion scientifique, Juin 1975.

- MONTGOMERY C.H.

Idiopathic interstitial pulmonary fibrosis (Hamman-Rich syndrom) : report of a case and survey of literature.

Hartford hosp. Bull., 1964, 19, 48.

- MUSCHENHEIM C.

Some observations on the Hamman-Rich syndrom

Amer. J. Med. Sci., 1961, 241, n° 3, 279.

* - NAKRATAS G., VAMVALIS C., TZIMAKAS C.

Unusual interstitial pneumonia. Report of a case.

Pneumonol. Fumatiol. Epitheor., 1974, 15/1-2, 46.

- Parasitoses (les) respiratoires
Rev. Fr. Mal. Resp., 1975, 3, N° 5, 415.
- PEABODY J.W., PEABODY J.W. Jr, HAWES E.W., HAWES E.W. Jr
Idiopathic pulmonary fibrosis : its occurrence in identical twin sisters.
Dis. chest, 1950, 18, 330.
- PEABODY J.W., PEABODY J.W. Jr.
Hamman-Rich syndrom.
Dis. Thorax, 1954, 26, 704.
- PEABODY J.W., MOERSCH H.W. et EDWARDS J.E.
Clinically indeterminant pulmonary fibrosis : pathologic study.
J. Thorac. Surg., 1951, 21, 519.
- PIMMY C.T., WILLIAMS-HARRIS H.
Hamman-Rich syndrom.
Am. J. Med., 1956, 20, 306.
- * - POH S.C., MONTERIO E., CHAC T.C.
Acute diffuse interstitial fibrose of the lungs
Singapour Med. J. , 1972, 13/4, 201.
- PROVIDENZA G., CAVELLI P., ROSEI L., SACCHETTI G.
Su un caso di malattia di Hamman-Rich.
Clin. Thérapeut., 1972, 63, n° 3, 269.
- READ J.
The pathogenesis of the Hamman-Rich syndrom.
Am. Rev. Tuberculosis, 1958, 78, 353.
- * - READ J., HOLLAND R.A.B.
Treatment of the Hamman-Rich syndrom with cortisone.
Thorax, 1959, 14, 71.
- RENZI G. et BETTEZ P.
Deux cas de fibrose interstitielle de Hamman-Rich avec radio pulmonaire normale.
Un. Med. Canada, 1975, 101, n° 1, 60.

- ROBBINS C.C.
Idiopathic pulmonary fibrosis: roentgenologic findings.
Radiology, 1948, 51, 459.
- RUBIN E.H., KAHN B.S., PECKER D.
Diffuse interstitial fibrosis of the lungs.
Am. Int. Med., 1952, 39, 827.
- SCHERER M., BUCHER U.
Diffuse interstitial Lungenfibrose unbekannter Aetiologie
(Hamman-Rich syndrome).
Schweiz Med. Wschr., 1963, 93, n° 48, 1715.
- SCHIPPER H.L.
Syndrome de Hamman-Rich : exemple de bloc alvéolo-ca-
pillaire.
Thèse Paris, 1956, n° 501.
- *- SKLENAR V. et KUBALIK V.
Hyperacute course of a case of diffuse idiopathic
interstitial pulmonary fibrosis of Hamman-Rich type.
Stud. Pneumol. Phtiseol. Cech., 1974, 349, 579.
- STACK B.H.R., CHOO-KANG Y.F.J., HEARD B.E.
The prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis.
Thorax, 27, n° 6, 535.
- SUGAWARA M., KUMAMOTO T., FUJIWARA K.
An autopsy case of Hamman-Rich syndrom.
Hirosaki Med. J., 1964, 16/1-2, 132.
- TURNER-WARWICK M., DONIACH D.
Autoantibody study in interstitial pulmonary fibrosis.
Brit. Med. J., 1965, 1, 886.
- TURNER-WARWICK M.
Anticorps antinucléaires dans les maladies pulmonaires.
P. et C., 1973, 29, 259.

- VIC-DUPOND V., POCIDALO J.J.
Les fibroses pulmonaires.
Encyclop. Med. Chir. Poumon, 6018 D 10.
- WAGLY P.F.
A new look at the Hamman-Rich syndrom.
Johns Hopkins Med. J., 1972, 131, n° -, 412.
- * - WEESE W.C., LEVINE B.W. and KAZEMI H.
Idiopathic lung disease resistant to corticosteroid
therapy. Report of three cases treated with azathioprine
or cyclophosphamide.
Chest, 1975, 67/1, 57.
- * - WILLA C., FAVEZ G.
Modalités évolutives des pneumopathies interstitielles
primitives.
Schweiz. Med. Wschr., 1970, 100, n° 43, 1815.
- * - WILLA C.
Les pneumopathies diffuses interstitielles.
Schweiz. Med. Wschr., 1973, 103, n° 30, 1070.
- * - ZANNONI D., CATTINI G.C., BOVANI I.
Alvéolite fibrosante, diffuse, cryptogénétique (syndrome
di Hamman-Rich).
Rass. Clin., 1974, 50/11-12, 254.

=.=.=.=.=

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE I : Observation.....	2
CHAPITRE II: Discussion étiologique.....	15
CHAPITRE III : Le syndrome d'Hamman-Rich.....	27
CHAPITRE IV :: Traitement.....	32
CONCLUSION.....	38
BIBLIOGRAPHIE.....	40

=.=.=.=.=

I. C. VAUBECOUR
l'imprimerie des étudiants lyonnais
11 et 13 Rue Vaubecour
LYON 69002 - Tél. 42 - 45 - 85

I. C. VAUBECOUR
l'Imprimerie des étudiants lyonnais
11 et 13 Rue Vaubecour
LYON 69002 - Tél. 42 - 45 - 85